

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international



F4

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : C07D 209/20, C07C 323/29, A61K 31/405, 31/165	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 97/32849 (43) Date de publication internationale: 12 septembre 1997 (12.09.97)
---	----	---

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/00369  
(22) Date de dépôt international: 3 mars 1997 (03.03.97)

(30) Données relatives à la priorité:  
96/02674 4 mars 1996 (04.03.96) FR

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): ROUSSEL  
UCLAF [FR/FR]; 102, route de Noisy, F-93230 Romainville  
(FR).

(72) Inventeurs; et  
(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): DEPREZ, Pierre  
[FR/FR]; 4, rue Albert-de-Dion, F-94320 Thiais (FR).  
DUMAS, Jacques [FR/FR]; 10, rue de la Pelouse, F-93360  
Neuilly-Plaisance (FR). GUILLAUME, Jacques [FR/FR];  
52, boulevard de la République, F-93190 Livry-Gargan  
(FR).

(74) Mandataire: VIEILLEFOSSE, Jean-Claude; Roussel Uclaf,  
111, route de Noisy, F-93235 Romainville Cédex (FR).

(81) Etats désignés: AU, BR, CA, CN, HU, IL, JP, KR, MX, NO,  
PL, RU, TR, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

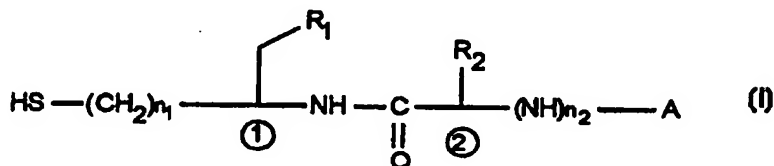
Publiée  
Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: SULPHUR DERIVATIVES WITH A RETROAMIDE BOND AS ENDOTHELIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS

(54) Titre: DERIVES SOUFRES COMPORTANT UNE LIAISON RETROAMIDE COMME INHIBITEURS D'ENZYMES DE CON-  
VERSION D'ENDOTHELINE

(57) Abstract

Products of formula (I), wherein  
R<sub>1</sub> is particularly phenyl or biphenyl  
optionally substituted by halogen, n<sub>1</sub>  
and n<sub>2</sub> are 0 or 1, R<sub>2</sub> is particularly hy-  
drogen or methyl substituted by phenyl,  
which may in turn be substituted, and A  
is particularly carboxy or alkyl substi-  
tuted particularly by phenoxy, as well  
as all isomers and organic and inorganic base addition salts thereof, are disclosed.



(57) Abrégé

L'invention a pour objet les produits de formule (I), dans laquelle R<sub>1</sub> représente notamment phényle ou biphenyle, éventuellement substitué par halogène; n<sub>1</sub> et n<sub>2</sub> représentent 0 ou 1; R<sub>2</sub> représente notamment hydrogène ou méthyle substitué par phényle, lui-même éventuellement substitué; A représente notamment carboxy ou alkyle, substitué notamment par phénoxy, ainsi que tous leurs isomères et leurs sels d'addition avec les bases minérales et organiques.

BEST AVAILABLE COPY

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

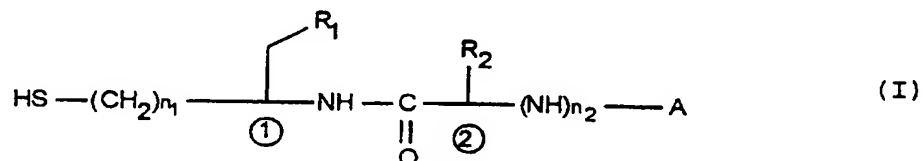
**DERIVES SOUFRES COMPORTANT UNE LIAISON RETROAMIDE COMME INHIBITEURS  
D'ENZYMES DE CONVERSION D'ENDOTHELINE**

5

La présente invention concerne de nouveaux dérivés soufrés comportant une liaison rétroamide, leur procédé de préparation, les nouveaux intermédiaires obtenus, leur application à titre de médicaments, les compositions pharmaceu-  
10 tiques les renfermant et la nouvelle utilisation de tels dérivés.

La présente invention a pour objet les produits de formule (I) :

15



20 dans laquelle :

$\text{R}_1$  représente un radical phényle ou biphényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle éventuellement protégé, alcoxy linéaire ou ramifié renfermant au plus 4  
25 atomes de carbone, cyano, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, benzyloxy et le radical dioxol,  
 $n_1$  et  $n_2$ , identiques ou différents, représentent l'entier 0 ou 1,

$\text{R}_2$  représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle  
30 substitué par un radical phényle, phénylthio ou indolye et éventuellement par un deuxième radical phényle, ces radicaux phényle, phénylthio et indolye étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle éventuellement protégé,  
35 alcoxy linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone, cyano, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, benzyloxy, thiényl, naphtyle et phényle, ces trois derniers radicaux étant eux-mêmes éventuellement substitués

- par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle éventuellement protégé, alcoxy linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone, cyano et carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié,
- 5 A représente le radical carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, le radical tétrazolyle libre ou salifié, ou un radical alkyle, renfermant au plus 10 atomes de carbone et substitué par un radical choisi parmi les radicaux carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, les radicaux hydroxyle
- 10 éventuellement protégé, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, phénoxy, phényle, naphthyle, thiényle, indolyle et pyridyle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle éventuellement protégé, alcoxy
- 15 linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone, cyano et carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié,
- ① et ② indiquant les centres, le cas échéant, asymétriques des produits de formule (I),
- lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes
- 20 isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).
- Dans les produits de formule (I) et dans ce qui suit :
- 25 - le terme radical alkyle linéaire ou ramifié désigne les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle et également heptyle, octyle, nonyle et décyle ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés,
- 30 - le terme radical alcoxy linéaire ou ramifié désigne les radicaux méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire, pentoxy ou hexoxy ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés,
- le terme atome d'halogène désigne de préférence l'atome de
- 35 chlore, mais peut aussi représenter un atome de fluor, de brome ou d'iode.

Le radical hydroxyle peut notamment être sous forme de radical trifluorométhylsulfonyloxy.

Le ou les radicaux carboxy des produits de formule (I) peuvent être salifiés ou estérifiés par les groupements divers connus de l'homme du métier parmi lesquels on peut citer, par exemple :

- 5 - parmi les composés de salification, des bases minérales telles que, par exemple, un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium ou des bases organiques telles que, par exemple, la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la tri-  
10 éthylamine, la N,N-diméthyléthanolamine, le tris (hydroxyméthyl) amino méthane, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la procaine, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthylglucamine.
- 15 On préfère les sels de sodium ou de potassium,  
- parmi les composés d'estérification, les radicaux alkyle pour former des groupes alcoxy carbonyle ou arylalcoxy-carbonyle, tels que, par exemple, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, n-propoxy- et isopropoxy-carbonyle, n-butoxy-,  
20 isobutoxy- et tert-butoxy-carbonyle ou benzyloxycarbonyle, ces radicaux alkyles pouvant être substitués par des radicaux choisis par exemple parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy, acyle, acyloxy, alkylthio, amino ou aryle comme, par exemple, dans les groupements chlorométhyle,  
25 hydroxypropyle, méthoxyméthyle, propionyloxyméthyle, méthylthiométhyle, diméthylaminoéthyle, benzyle ou phénéthyle.
- On peut également citer des radicaux formés avec les restes esters facilement clivables tels que les radicaux méthoxyméthyle, éthoxyméthyle ; les radicaux acyloxyalkyle  
30 tels que pivaloyloxyméthyle, pivaloyloxyéthyle, acétoxy-méthyle ou acétoxyéthyle ; les radicaux alkyloxycarbonyloxy alkyle tels que les radicaux méthoxycarbonyloxy méthyle ou éthyle, les radicaux isopropyloxycarbonyloxy méthyle ou éthyle.
- 35 Une liste de tels radicaux esters peut-être trouvée par exemple dans le brevet européen EP 0 034 536.
- Par carboxy amidifié on entend les groupes du type  $-CON(R_6)(R_7)$  dans lesquels les radicaux  $R_6$  et  $R_7$  identiques

ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone tels que les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle ou tert-butyle.

- 5        Parmi les groupes  $-\text{CON}(\text{R}_6)(\text{R}_7)$  définis ci-dessus, on préfère ceux dans lesquels le radical  $-\text{N}(\text{R}_6)(\text{R}_7)$  représente le radical amino, mono ou diméthylamino.

Le radical  $\text{N}(\text{R}_6)(\text{R}_7)$  peut également représenter un hétérocycle qui peut ou non comporter un hétéroatome supplé-  
10        mentaire. On peut citer les radicaux pyrrolyle, imidazolyle, indolyle, pipéridino, morpholino, pipérazinyle. On préfère les radicaux pipéridino ou morpholino.

Des exemples de groupement protecteur du radical hydroxyle protégé sont donnés notamment dans le livre usuel  
15        de l'homme du métier : Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene, Harvard University, imprimé en 1981 par Wiley-Interscience Publishers, John Wiley & Sons.

Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques des produits de formule (I) peuvent être, par exemple,  
20        les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, propionique, acétique, formique, benzoïque, maléïque, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, ascorbique, les acides alcoylmonosulfoniques tels que par  
25        exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide propanesulfonique, les acides alcoyldisulfoniques tels que par exemple l'acide méthanedisulfonique, l'acide alpha, bêta-éthanedisulfonique, les acides arylmonosulfoniques tels que l'acide benzènesulfonique et les acides aryldi-  
30        sulfoniques.

On peut citer plus particulièrement les sels formés avec les acides chlorhydrique ou méthanesulfonique par exemple.

On peut rappeler que la stéréoisomérisie peut être définie dans son sens large comme l'isomérisie de composés ayant mêmes  
35        formules développées, mais dont les différents groupes sont disposés différemment dans l'espace.

Il est entendu que la définition des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus comprend tous les stéréo-

isomères possibles, toutes les modifications racémiques, tous les isomères optiques et tous les mélanges de ces produits qui possèderaient l'activité indiquée ci-après.

Les produits de formule (I) comportent notamment deux  
5 centres ① et ②, ① étant asymétrique et ② étant asymé-

trique lorsque  $R_2$  ne représente pas un atome d'hydrogène.

La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (I) dans laquelle le premier centre asymétrique ① est de préférence sous forme R, le second centre

10 ② pouvant être sous forme racémique ou énantiomère R ou S.

La présente invention a particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ , et  $n_2$  ont les significations indiquées ci-dessus,

15  $n_1$  représente l'entier 1,

et A représente le radical carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié ou un radical alkyle, renfermant au plus 10 atomes de carbone et substitué par un radical choisi parmi les radicaux carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié,

20 les radicaux hydroxyle éventuellement protégé, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, et phénoxy, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux  
25 et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a plus particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, dans laquelle

30  $R_1$  représente un radical phényle ou biphényle, éventuellement substitué par un atome d'halogène, ou par un radical hydroxyle éventuellement sous forme de radical trifluorométhylsulfonyloxy,

$n_1$  représente l'entier 1,

$n_2$  représente l'entier 0,

$R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle substitué par un radical phényle, lui-même éventuellement substitué par un radical thiényle ou phényle lui-même éventuellement substitué par un radical cyano,

A représente le radical carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié ou un radical alkyle, renfermant au plus 10 atomes de carbone substitué par un radical phénoxy, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

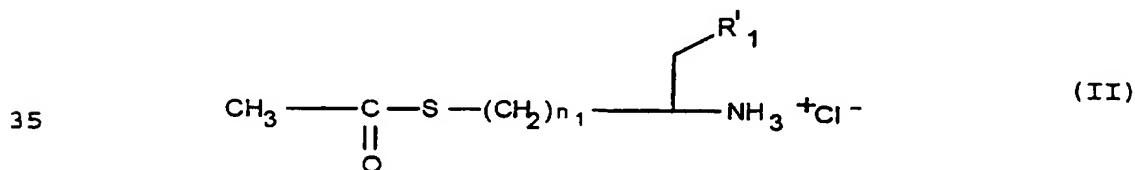
Notamment,  $R_1$  peut représenter un radical phényle ou biphényle, éventuellement substitué par un atome de brome.

La présente invention a tout particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, dont les noms suivent :

- [S-( $R^*$ ,  $S^*$ )] N-[1-(mercaptométhyl)-2-phényléthyl]-alpha-[[phénylméthoxy) carbonyl] amino]-1H-indole-3-propanamide,
- Acide 2'-cyano-alpha-[[[1-(mercaptométhyl)-2-phényléthyl] amino] carbonyl] (1,1'-biphényle)-4-propanoïque,
- (R)N-(1-mercaptométhyl)-2-phényléthyl)-11-phénoxy-undécaneamide,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a encore pour objet le procédé de préparation des produits de formule (I), telle que définie ci-dessus, caractérisé en ce que l'on soumet un produit de formule (II) :



dans laquelle  $n_1$  a la signification indiquée ci-dessus et  $R'_1$



a la signification indiquée ci-dessus pour  $R_1$  dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées,

soit à l'action d'un composé de formule (III) :

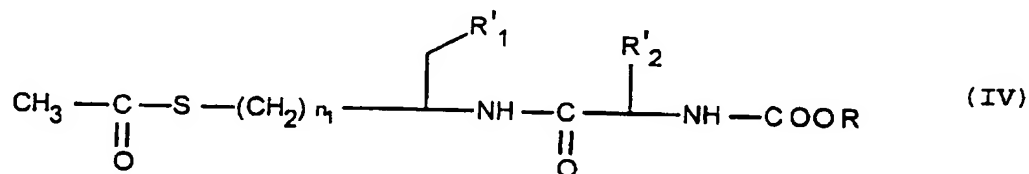
5



10

dans laquelle  $R'_2$  a la signification indiquée ci-dessus pour  $R_2$  dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées, et R représente un radical alkyle ou arylalkyle, pour obtenir le produit de formule (IV) :

15

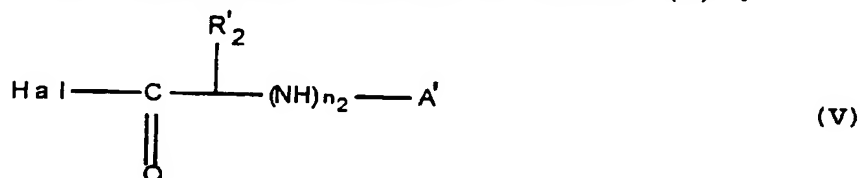


20

dans laquelle  $n_1$ ,  $R'_1$ ,  $R'_2$  et R ont les significations indiquées ci-dessus,

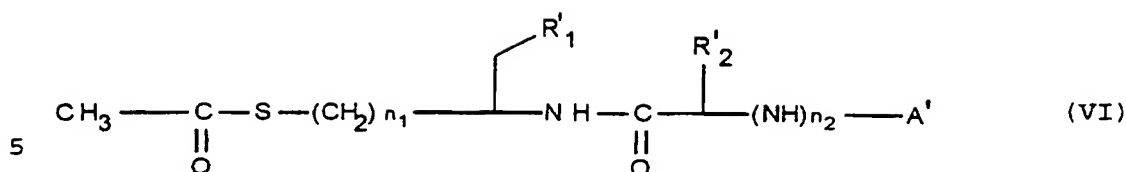
soit à l'action d'un halogénure d'acide de formule (V) :

25



30 dans laquelle  $n_2$  a la signification indiquée ci-dessus, Hal représente un atome d'halogène,  $R'_2$  a la signification indiquée ci-dessus et  $A'$  a la signification indiquée ci-dessus pour A dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées, telle que notamment  $A'$  ne représente pas un radical carboxy libre, pour obtenir un produit de formule (VI) :

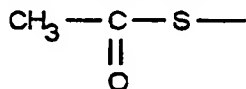
35



dans laquelle  $n_1$ ,  $n_2$ ,  $R'_1$ ,  $R'_2$  et  $A'$  ont les significations  
10 indiquées ci-dessus,  
produits de formules (IV) et (VI) que, pour obtenir des  
produits de formule (I) ou pour transformer des produits de  
formule (I) en d'autres produits de formule (I), l'on peut  
traiter, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des  
15 réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

- une réaction de saponification de fonction ester en fonction acide,
- une réaction de transformation de fonction cyano ou de fonction amide en fonction acide ou tétrazole,
- 20 - une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle,
- une réaction d'estérification, salification ou amidification de fonction acide,
- une réaction de libération de la fonction thiol à partir du

25 radical



- une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,
  - une réaction de salification par un acide ou une base minéral(e) ou organique pour obtenir le sel correspondant,
- 30 lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

Dans des conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'invention, le procédé décrit ci-dessus peut être réalisé de la façon suivante :

ci-dessus avec le produit de formule (III) telle que définie ci-dessus est réalisée de préférence avec un agent de couplage tel que par exemple l'EDC dans le chlorure de méthylène ou encore le BOP dans du cyanure de méthyle en présence  
5 de triéthylamine, ou encore le DDC,

- la réaction du produit de formule (II) telle que définie ci-dessus avec le produit de formule (V) telle que définie ci-dessus est réalisée de préférence, dans le chlorure de méthylène en présence de pyridine. Dans le composé de formule  
10 (V), l'atome d'halogène est de préférence un atome de chlore.

Selon les valeurs de  $R'_1$ ,  $R'_2$  et  $A'$ , les produits de formules (IV) et (VI) constituent ou non des produits de formule (I) et peuvent donner des produits de formule (I), ou être transformés en d'autres produits de formule (I) en étant  
15 soumis à une ou plusieurs des réactions indiquées ci-dessus qui peuvent être réalisées, par exemple, comme indiqué ci-après.

Les diverses fonctions réactives que peuvent porter certains composés des réactions définies ci-dessus peuvent,  
20 si nécessaire, être protégées : il s'agit par exemple des radicaux hydroxyle ou carboxy libres qui peuvent être protégés par les groupements protecteurs appropriés.

La liste suivante, non exhaustive, d'exemples de protection de fonctions réactives peut être citée :  
25 - les groupements aminés peuvent être protégés sous forme de carbamate autres, comme connu dans la chimie des peptides,  
- les groupements hydroxyle peuvent être protégés par exemple par les radicaux alkyle tels que tert-butyle, triméthylsilyle, tert-butyldiméthylsilyle, méthoxyméthyle, tétrahydropy-  
30 rannyle, benzyle ou acétyle.

Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet, sur les éventuelles fonctions carboxy, de réactions d'estérification, de salification ou d'amidification, qui peuvent être réalisées selon les méthodes usuelles connues de  
35 l'homme du métier.

Les fonctions acide des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, amidifiées par une amine primaire ou secondaire par exemple dans du chlorure de méthylène en

présence, par exemple, de chlorhydrate de 1-éthyl-3-(diméthylaminopropyl) carbodiimide à la température ambiante.

Les fonctions acide peuvent être protégées par exemple sous forme d'esters formés avec les esters facilement clivables tels que les esters benzyliques ou tertiaires butyliques ou des esters connus dans la chimie des peptides.

Les éventuelles réactions de saponification de fonction ester en fonction acide des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réalisées dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier notamment par hydrolyse acide ou alcaline par exemple par de la soude ou de la potasse en milieu alcoolique tel que, par exemple, dans du méthanol ou encore par de l'acide chlorhydrique ou sulfurique.

Les éventuelles fonctions cyano des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction acide dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier par exemple par une double hydrolyse réalisée en milieu acide tel que par exemple dans un mélange d'acide sulfurique, d'acide acétique glacial et d'eau, ces trois composés étant de préférence en proportions égales, ou encore dans un mélange de soude, d'éthanol et d'eau au reflux.

Les éventuelles fonctions cyano des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en tétrazole dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par cycloaddition d'un azide métallique tel que par exemple l'azide de sodium ou un azide de trialkylétain sur la fonction nitrile ainsi qu'il est indiqué dans la méthode décrite dans l'article référencé comme suit :

J. Organometallic Chemistry., 33, 337 (1971) KOZIMA S. & coll.

Les fonctions acide peuvent être transformées en tétrazole comme indiqué dans la publication Bio. Med. Chem. Lett. 1995, 145.

Les éventuelles fonctions alcoxy telles que notamment méthoxy des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction hydroxyle dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier par exemple par

du tribromure de bore dans un solvant tel que par exemple le chlorure de méthylène, par du bromhydrate ou chlorhydrate de pyridine ou encore par de l'acide bromhydrique ou chlorhydrique dans de l'eau ou de l'acide trifluoro acétique au  
5 reflux.

Les éventuelles fonctions hydroxyle des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction acide par oxydation dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par action du réac-  
10 tif de Jones pour accéder aux acides.

L'élimination de groupements protecteurs tels que par exemple ceux indiqués ci-dessus peut être effectuée dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier notamment par une hydrolyse acide effectuée avec un acide tel que  
15 l'acide chlorhydrique, benzène sulfonique ou para-toluène sulfonique, formique ou trifluoroacétique ou encore par une hydrogénation catalytique.

Le groupement phtalimido peut être éliminé par l'hydrazine.

20 On trouvera une liste de différents groupements protecteurs utilisables par exemple dans le brevet BF 2 499 995.

Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet de réactions de salification par exemple par un acide minéral ou organique ou par une base minérale ou organique  
25 selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

Les éventuelles formes optiquement actives des produits décrits ci-dessus peuvent être préparées par dédoublement des racémiques selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

30 Des illustrations de telles réactions définies ci-dessus sont données dans la préparation des exemples décrits ci-après.

Les structures et propriétés de l'endothéline et de son précurseur la Big Endothéline sont décrites dans la littérature comme par exemple dans le document WO 93/11154.  
35

Les produits de formule (I) de la présente invention ont été trouvés comme possédant une activité inhibitrice de l'enzyme de conversion de l'endothéline qui permet d'obtenir

à partir de la Big Endothéline, l'endothéline proprement dite, qui est donc un agent vasoconstricteur extrêmement puissant.

Les produits de formule (I) de la présente invention  
5 peuvent donc être utiles dans le traitement d'affections résultant de quantités anormalement élevées d'endothéline.

Les composés de formule (I) telle que définie ci-dessus ainsi que leurs sels d'addition tels que définis ci-dessus présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques.

10 Les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, doués de propriétés inhibitrices de l'enzyme de conversion de l'endothéline, peuvent ainsi notamment réduire les quantités et ainsi les effets de l'endothéline, notamment des effets vasoconstricteurs et hypertenseurs induits par l'endothéline.  
15 On note en particulier un effet antiischémique.

Les produits de formule (I) ont ainsi également pour effet de réduire les effets stimulants de l'endothéline au niveau de tous les types cellulaires, notamment les cellules musculaires lisses, les fibroblastes, les cellules neuronales  
20 et les cellules osseuses.

Ces propriétés justifient leur application en thérapeutique et l'invention a particulièrement pour objet à titre de médicaments, les produits de formule (I),  
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes  
25 isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

30 L'invention a ainsi plus particulièrement pour objet à titre de médicaments, les produits tels que définis par la formule (I) ci-dessus, dans laquelle  
 $R_1$  représente un radical phényle ou biphenyle, éventuellement substitué par un atome d'halogène,  
35  $n_1$  représente l'entier 1,  
 $n_2$  représente l'entier 0,  
 $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle substitué par un radical phényle, lui-même éventuellement

substitué par un radical thiényle ou phényle lui-même éventuellement substitué par un radical cyano,  
A représente le radical carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié ou un radical alkyle, renfermant au plus 10 atomes  
5 de carbone substitué par un radical phénoxy,  
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques ou optiquement actives, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceuti-  
10 quement acceptables desdits produits de formule (I).

L'invention a tout particulièrement pour objet, à titre de médicaments, les produits décrits ci-après dans les exemples et notamment les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, dont les noms suivent :

- 15 - [S-(R\*,S\*)] N-[1-(mercaptométhyl)-2-phényléthyl]-alpha-  
[[ (phénylméthoxy) carbonyl] amino]-1H-indole-3-propanamide,  
- Acide 2'-cyano-alpha-[[[1-(mercaptométhyl)-2-phényléthyl] amino] carbonyl](1,1'-biphényl)-4-propanoïque,  
- (R)N-(1-mercaptométhyl)-2-phényléthyl)-11-phénoxy-undécane-  
20 amide,

ainsi que leurs sels d'addition avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

Les médicaments, objet de l'invention, trouvent ainsi  
25 leur emploi dans le traitement, par utilisation d'un agent inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'endothéline, d'affections telles que, par exemple, les spasmes vasculaires, le vasospasme consécutif à une hémorragie cérébrale, les spasmes coronariens, les spasmes vasculaires périphériques  
30 ainsi que les insuffisances rénales. Ces médicaments peuvent également être utilisés dans le traitement de l'infarctus du myocarde, de l'insuffisance cardiaque congestive, dans la prévention des resténoses post-angioplastie, des fibroses cardiaques et vasculaires, dans le traitement de l'athéro-  
35 sclérose, de certaines formes d'hypertension comme notamment l'hypertension pulmonaire, ainsi que dans le traitement de l'asthme.

Les médicaments, objet de l'invention, peuvent également

trouver une application dans le traitement de l'ostéoporose, de l'hypertrophie prostatique et en tant que protecteurs neuronaux.

L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques  
5 contenant à titre de principe actif l'un au moins des médicaments tels que définis ci-dessus.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être administrées par voie buccale, rectale, par voie parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les  
10 muqueuses ou par injection par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se présenter sous toutes les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme, par exemple, les comprimés  
15 simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels et les préparations en aérosols ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut y être incorporé à des excipients habituellement  
20 employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants,  
25 dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

La posologie usuelle, variable selon le produit utilisé, le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exemple, de 1 à 300 mg par jour chez l'adulte, par voie orale ou de 1 à 100 mg par jour par voie intraveineuse.

30 Certains produits de départ de formules (II), (III) et (V) sont connus, peuvent être commerciaux ou préparés selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier ou encore par exemple comme indiqué dans le brevet européen EP 0465369.

On peut encore notamment préparer certains produits de  
35 formule (II) à partir d'autres produits de formule (II) par exemple en les soumettant à une ou plusieurs des réactions décrites ci-dessus, réalisées dans les conditions également décrites ci-dessus.



Des préparations de composés de formule (II) sont indiquées dans les exemples décrits ci-après.

On peut noter que le composé de formule (II) peut être sous forme racémique ou optiquement pure et que, en conséquence, le produit de formule (IV) obtenu peut également être sous forme racémique ou optiquement pure.

Le composé de formule (II) dans lequel  $n_1$  représente l'entier 1 et  $R'_1$  représente le radical phényle peut être préparé comme indiqué à la préparation 1E de EP 0465369, soit à partir de l'acide amine L-phénylalanine pour donner le produit de formule (II) de forme S, soit à partir de l'acide amine D-phénylalanine pour donner le produit de formule (II) de forme R, soit à partir d'un mélange des acides aminés L- et D-phénylalanine pour donner le produit de formule (II) de forme racémique : ces composés de formule (II) ainsi obtenus donnent respectivement, après réaction avec le composé de formule (III), un produit de formule (IV) qui sera respectivement en ① sous forme S (exemple 1), sous forme R (exemple 2) ou sous forme racémique (exemple 5).

D'autres composés de formule (II), peuvent être obtenus de la même façon à partir d'autres acides aminés.

On peut notamment obtenir à partir de la tyrosine les produits de formule (II) dans laquelle  $R'_1$  représente le radical biphényle.

Une telle réaction est indiquée dans la préparation de l'exemple 7, décrite ci-après.

D'autres composés de formule (II), dans laquelle  $n_1$  représente l'entier 0 peuvent être préparés à partir de l'acide correspondant pour donner par une réaction de Curtius décrite dans la littérature, l'amine recherchée.

Les composés de formule (III) représentent des acides aminés qui peuvent être substitués sur l'azote : de tels composés de formule (III) peuvent être commerciaux ou préparés selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

Les composés de formule (V) sont de préférence des chlorures d'acides préparés à partir de l'acide correspondant

lui-même commercial ou préparé selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier, telles que par condensation d'un halogénure d'alkyle sur un malonate.

La présente invention a enfin pour objet à titre de  
5 produits industriels nouveaux, les composés de formules (IV) et (VI) telles que définies ci-dessus.

L'invention a particulièrement pour objet l'utilisation des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, pour la préparation d'un agent inhibiteur de l'enzyme de conver-  
10 sion de l'endothéline.

L'invention a ainsi particulièrement pour objet l'utilisation des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées au traitement, par inhibition de l'enzyme de conv-  
15 ersion de l'endothéline, d'affections telles que notamment l'hypertension induite par l'endothéline, les spasmes vasculaires, les suites d'une hémorragie cérébrale, les insuffisances rénales, l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque ainsi que la prévention des resténoses post-angio-  
20 plastie et des fibroses cardiaques et vasculaires.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toute-fois la limiter.

**EXEMPLE 1 :** [S-N-(1-mercaptométhyl)-2-phényléthyl)-2-  
((phénylméthoxy) carbonyl) amino)-indole-3-propanamide

25 **STADE 1 :** [S-(R\*,R\*)] N-[1-[(acétylthio) méthyl]-2-phényl-éthyl]-alpha-[(phénylméthoxy) carbonyl] amino]-1H-indole-3-propanamide

On introduit 183 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthyl-amino propyl) 3-éthyl carbodiimide dans 10 ml de chlorure de  
30 méthylène et ajoute 120 µl de triéthylamine. On agite 10 mn à température ambiante et ajoute 300 mg de N-carbobenzyloxy Triptomane (NCBz Trp). On laisse à nouveau 10 mn à tempé-  
rature ambiante puis ajoute en une fois 200 mg de chlorhydrate d'amine sous forme S, préparé comme indiqué à la préparation  
35 1E de EP 0465369 avec comme produit de départ la L-phényl-alamine. La réaction est agitée 4 heures à température ambiante. On évapore, reprend avec 30 ml d'acétate d'éthyle et lave avec de l'acide chlorhydrique 0,1N 2 fois, puis à

l'eau salée (2 fois). Après chromatographie sur silice avec pour éluant acétate d'éthyle-hexane : 50-50, on obtient 270 mg de produit attendu.

**STADE 2** : [S-N-(1-mercaptométhyl)-2-phényléthyl]-2-(((phénylméthoxy) carbonyl) amino)-indole-3-propanamide

On introduit 120 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus dans 3 ml de méthanol. Puis on ajoute 0,34 ml de soude 1N et laisse 1 h à 0°C. On reprend dans 4 ml d'eau, acidifie avec de l'acide chlorhydrique 1N jusqu'à pH -1/2 et filtre le précipité formé. Après séchage, on obtient 120 mg de produit attendu.  $F = 164^{\circ}\text{C}$ .

Pouvoir rotatoire  $\alpha_D$  à la concentration de 0,5 dans le méthanol =  $-20,8^{\circ}$ .

**ANALYSES IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$

15 =C-NH	3477 - 3420
>=O	1716 - 1673
SH	2570
Aromatique	
C=C	1620 - 1578 - 1585 - 1497

## 20 Amide II

**RMN** (250 MHz 1H,  $\text{CDCl}_3$ )

0,81 (t, 1H, SH) ; 2,09 à 2,37 (m,  $\text{CHCH}_2\text{-SH}$ ) - 2,64 (d, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 3,11 (dd, 1H,  $\text{CH}_2$ ) ; 3,32 (dd, 1H) ; 4,20 (m 1H) ; 4,45 (n, 1H) ; 5,12 (s, 2H,  $\text{O-CH}_2\text{-ph}$ ) ; 5,43 (d, 1H, NH) ; 5,75 (d, 1H, NH) ; 6,96 à 7,66 (n, 14H) ; 8,07 (sl, 1H, NH indole).

**EXEMPLE 2** : [(R\*,S\*)]-N-[1-(mercaptométhyl)-2-phényléthyl]-alpha-(((phénylméthoxy) carbonyl) amino)-1H-indole-3-propanamide

On procède comme à l'exemple 1 en utilisant au stade 1 le chlorhydrate d'amine sous forme R préparé comme indiqué à la préparation 1E de EP 0465369 avec comme produit de départ la D-phénylalamine. On obtient ainsi 120 mg de produit attendu.

Pouvoir rotatoire  $\alpha_D$  à la concentration de 0,75 dans le chloroforme =  $+8,5^{\circ}$

**ANALYSES**

**RMN** (1H,  $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz,  $\delta$  ppm)

1,04 (t, 1H, SH) ; 2,3 à 2,7 (m, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ ) ; 3,11 (dd, 1H) ;

3,34 (dd, 1H) ; 4,18 (m, 1H, CH-CH<sub>2</sub>) ; 4,44 (m, 1H, CH-NHCHO) ;  
 5,11 (s, 2H, CH<sub>2</sub> ph) ; 5,40 (d, 1H, NH) ; 5,75 (d, 1H, NH) ;  
 8,02 (s, 1H, NH indole) ; 6,95 (n, 3H, H aromatique) ; 7,10 à  
 7,4 (n, 11H, H aromatiques) ; 7,66 (dl, 1H, aromatiques).

5 **EXEMPLE 3** : [S-(R\*,R\*)]-2-(((1,1-diméthyléthoxy) carbonyl) amino)-N-(1-(mercaptométhyl)-2-phényléthyl)-indole-3-propanamide

**STADE 1** : [S-(R\*,R\*)]-N-[1-[(acétylthio) méthyl]-2-phényléthyl]-alpha-[[1,1-diméthyléthoxy) carbonyl] amino]-1H-

10 indole-3-propanamide

On procède comme au stade 1 de l'exemple 1 en utilisant le N-BOC-tryptophane (N-terbutyloxycarbonyl-Trp) au lieu du N-CBZ-tryptophane (N-carbobenzoyloxy-Trp). On obtient ainsi 270 mg de produit attendu.

15 **STADE 2** : [S-(R\*,R\*)]-2-(((1,1-diméthyléthoxy) carbonyl) amino)-N-(1-(mercaptométhyl)-2-phényléthyl)-indole-3-propanamide

On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 et obtient ainsi 120 mg de produit attendu. F = 77°C.

20 Pouvoir rotatoire  $\alpha_D$  à la concentration de 0,5 dans le méthanol = -22,4°

#### ANALYSES

RMN (1H, CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz,  $\delta$  ppm)

0,87 (t, 1H, SH) ; 1,44 (s, 9H, tBu) ; 2,26 (m, CH<sub>2</sub>, 2H) ; 2,65  
 25 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-ph) ; 3,10 (dd, 1H, CH<sub>2</sub>) ; 3,30 (dd, 1H, CH<sub>2</sub>) ; 4,22  
 (m, 1, 1H, CH) ; 4,39 (m, CH, 1H) ; 5,13 (d, 1H, NH) ; 5,84 (d, 1H, NH) ; 6,99 (s, 1H, H<sub>2</sub> indole) ; 7 à 7,22 (m, 7H) ; 7,36 (d, 1H, Ar) ; 7,67 (s, 1H, Ar) ; 8,04 (sl, 1H, NHindole).

IR (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>

30 =C-NH 3477 - 3420

>=O 1706 - 1672

SH 2570

Syst. conjugué

Amide II + 1620 - 1605 - 1513 - 1496 - 1490

35 Aromatique

Me de tBu 1368

**EXEMPLE 4** : Acide 2'-cyano-alpha-[[[1-(mercaptométhyl)-2-phényléthyl] amino] carbonyl]-(1,1'-biphényl)-4-propanoïque

STADE 1 : chlorure de 2'-cyano-alpha-(éthoxycarbonyl)-(1,1'-biphényl)-4-propanoyle

On introduit 105 mg d'hydruure de sodium à 60 % dans l'huile, préalablement lavée deux fois au pentane, dans 15 ml de tétrahydrofuranne et place à 0°C sous argon. On ajoute goutte à goutte une solution de 0,5 ml de terbutyl éthyl malonate dans 1 ml de tétrahydrofuranne et laisse 30 mn à température ambiante puis replace à 0°C et ajoute goutte à goutte une solution de 410 mg de 4'-(bromométhyl)-(1,1'-biphényl)-2-carbonitrile préparé comme indiqué dans EP 0465368 (exemple 49). La solution est agitée 1 h à 0°C et 3 h à température ambiante, puis acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 1N jusqu'à pH  $\approx$  2. Puis on extrait avec de l'acétate d'éthyle et sèche. Après chromatographie sur silice avec pour éluant acétate d'éthyle - cyclohexane : 25-75, on obtient 400 mg d'une huile que l'on reprend dans 10 ml de chlorure de méthylène. On ajoute 10 ml d'acide trifluoroacétique et laisse 3 h à température ambiante puis évapore. Le résidu huileux est repris dans 10 ml de chlorure de thionyle et laissé sous agitation une nuit. Après évaporation du chlorure de thionyle, on obtient le chlorure d'acide attendu utilisé tel quel au stade suivant.

STADE 2 : [R-(R\*,R\*)] et [R-(R\*,S\*)] alpha-[[[1-[(acétylthio)méthyl]-2-phényléthyl] amino] carbonyl]-2'-cyano-(1,1'-biphényl)-4-propanoate d'éthyle

On ajoute au produit obtenu au stade 1 ci-dessus, 10 ml de chlorure de méthylène et, après avoir porté au reflux, 377 mg de chlorhydrate d'amine obtenu à la préparation 1E de EP 0465369. On ajoute ensuite quelques gouttes de pyridine pour obtenir un pH  $\approx$  4-6 et agite au reflux pendant 4 h. La solution est ensuite évaporée et après chromatographie sur silice avec pour éluant acétate d'éthyle - cyclohexane - chlorure de méthylène : 25-25-50, on obtient 400 mg de produit attendu.

### 35 Analyses

RMN (1H, CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)

1,2 (2t, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 2,4 et 2,45 (2s, 3H, SAc) ; 2,7 - 3,5 (m, 7H) ; 4,2 (m, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ; 4,4 (m, 1H, OC-CH-CO) ; 6,55 et

6,65 (2d, 1H, NH) ; 7,1 à 7,6 (m, 11H) ; 7,7 (d, 1H, Ar) ; 7,9 (d, 1H, Ar).

STADE 3 : Acide 2'-cyano-alpha-[[[1-(mercaptométhyl)-2-phényléthyl]amino]carbonyl]-(1,1'-biphényl)-4-propanoïque

5 On introduit 400 mg du produit obtenu au stade 2 ci-dessus dans 5 ml de tétrahydrofurane et ajoute 2,5 ml d'eau. On ajoute ensuite à température ambiante 115 mg d'hydroxyde de lithium et laisse sous agitation pendant 2 heures.

La réaction est ensuite acidifiée par ajout d'acide  
10 chlorhydrique 1N jusqu'à pH  $\approx$  2, puis, après ajout de 5 ml d'H<sub>2</sub>O, on extrait trois fois avec du chlorure de méthylène + 10 % de méthanol.

Après séchage et évaporation, on chromatographie sur  
silice avec pour éluant chlorure de méthylène - méthanol :  
15 90-10 et obtient 280 mg de produit attendu (mousse blanche) sous forme d'un mélange de 2 diastéréoisomères.

Tgomme  $\approx$  130°C

Analyses :

RMN (DMSO, 300 MHz,  $\delta$  ppm)

20 1,98 (m, SH) ; 2,4 à 3,3 (m, 7H) ;  
3,93 et 4,02 (m, 1H, OC-CH-CO) ; 7,08 à 7,32 (m, 7H, Ar) ;  
7,41 (m, 2H, Ar) ; 7,55 (m, 2H, Ar) ; 7,77 (m, 1H) ; 7,92 (d,  
1H, Ar) ; 8,32 et 8,38 (dl, 1H, CONH).

EXEMPLE 5 : Acide (S) alpha-(((1-(mercaptométhyl)-2-phényl-  
25 éthyl) amino) carbonyl) benzènepropanoïque

STADE 1 : chlorure d'alpha-(éthoxycarbonyl)-benzènepropanoyle

On procède comme au stade 1 de l'exemple 4 en utilisant  
au lieu du 4'-(bromo-méthyl) (1,1'-biphényl) 2-carbonitrile,  
le bromure de benzyle (commercial) et obtient ainsi le pro-  
30 duit attendu.

STADE 2 : [S-(R\*,S\*)] et [S-(R\*,S\*)] alpha-[[[1-[(acétylthio)  
méthyl]-2-phényléthyl] amino] carbonyl]-benzènepropanoate  
d'éthyle

On procède comme au stade 2 de l'exemple 4 et obtient  
35 ainsi le produit attendu.

STADE 3 : Acide (S) alpha-(((1-(mercaptométhyl)-2-phényl-  
éthyl) amino) carbonyl) benzènepropanoïque

On procède comme au stade 3 de l'exemple 4 et obtient

ainsi le produit attendu.

F = 65-70°C;

Analyses :

RMN (DMSO, 300 MHz,  $\delta$  ppm)

- 5 Mélange de 2 diastéréoisomères (S,R) et (S,S)  
1,75 et 2,22 (t1, SH) ; 2,3 à 4,5 (m, 8H) ; 7 à 7,30 (m, 10H) ; 8,09 et 8,56 (d, 1H, CONH) ; 12,52 (m large, COOH).

EXEMPLE 6 : (R) N-(1-mercaptométhyl)-2-phényléthyl)-11-phénoxy-undécanamide

- 10 STADE 1 : chlorure de 11-phénoxy-undécanoyle

On mélange 250 mg d'acide 11-phénoxy undécanoïque (commercial) avec 2 ml de chlorure de thionyle pur et laisse 1 nuit à température ambiante. On obtient ainsi 265 mg de produit attendu.

- 15 STADE 2 : (R) N-[1-[(acétylthio) méthyl]-2-phényléthyl]-11-phénoxy-undécanamide

On procède comme au stade 2 de l'exemple 4 à partir de 265 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 120 mg de chlorhydrate d'amine (forme R) obtenu à la préparation 1E de EP 0465369. On obtient ainsi 150 mg de produit attendu.

STADE 3 : N-(1-mercaptométhyl)-2-phényléthyl) 11-phénoxy-undécanamide

- On introduit 100 mg du produit obtenu au stade 2 ci-dessus dans 4 ml de méthanol et ajoute 120  $\mu$ l de soude 2N à  
25 0°C. L'ensemble est agité 1 heure à 0°C. On ajoute alors 10 ml d'eau, filtre le précipité blanc qui se forme et sèche. On obtient ainsi 70 mg de produit attendu. F = 65°C.

RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz,  $\delta$  ppm)

- 1,20 à 1,82 (m, 17H) ; 2,14 (t, COCH<sub>2</sub>) ; 2,66 (m, sys/AB  
30 dédoublé, CH, CH<sub>2</sub>SH) ; 2,88 (m, ph-CH<sub>2</sub>, CH) ; 3,95 (t, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Oph) ; 4,37 (m, CH<sub>2</sub>-CH(NH)CH<sub>2</sub>) ; 5,55 (d, NHCO) ; 6,85 à 6,97 (m, 2H) ; 7,16 à 7,35 (m, 8H).

- EXEMPLE 7 : Acide 2'-cyano-alpha-[[[1-(mercaptométhyl) 2-biphényléthyl] amino] carbonyl]-(1,1'-biphényl)-4-propa-  
35 noïque

On procède comme à l'exemple 4, en prenant comme produit de départ, au lieu du chlorhydrate d'amine dans lequel R<sub>1</sub> représente phényle, le chlorhydrate d'amine dans lequel R<sub>1</sub>

représente biphényle, préparé en utilisant comme produit de départ le produit (R)- $\alpha$ -[[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl] amino][1,1'-biphényl]-4-propanoic acid, qui est ici sous forme R et qui est préparé comme son énantiomère de forme S dont la préparation est décrite dans la référence suivante : Journal of Medecinal Chemistry, 1995, Vol. 38, 1689, puis en préparant le chlorhydrate correspondant comme indiqué au stade D de EP 0465369. On obtient ainsi le produit de l'exemple 7 attendu.

En procédant comme aux exemples 4 et 7 décrits ci-dessus, en utilisant, le cas échéant, au lieu du 4'-(bromo-méthyl) (1,1'-biphényl) 2-carbonitrile, le bromure de 4'-2-thiényl benzyle, préparé selon le procédé décrit dans la référence suivante : Journal of Medicinal Chemistry 38, 2357, 1995, en utilisant comme arylboronique le 2-thiényl boronique, on obtient ainsi les produits des exemples 8, 9 et 10 suivants :

**EXEMPLE 8** : Acide [[[(1-(mercaptométhyl)-2-biphényléthyl] amino] carbonyl]-(1,1'-thiénylphényl)-4-propanoïque

**Analyses** :

SM :  $(M-CO_2)H^+$  : 458

**EXEMPLE 9** : Acide [[[(1-(mercaptométhyl) 2-phényléthyl] amino] carbonyl] (1,1'-thiénylphényl) 4-propanoïque

**EXEMPLE 10** : Acide 2'-cyano- $\alpha$ -[[[(1-(mercaptométhyl) 2-(paratriméthylsulfonyloxy) phényléthyl] amino] carbonyl] (1,1'-biphényl) 4-propanoïque

**Analyses** :

**RMN** (DMSO)

2,6 à 3,2 (7H) ; 3,92 et 4,04 (m, 1H) ; 7,06 à 7,95 (Ar) ; 8,25 et 8,4 (1H, NH).

**EXEMPLE 11 DE COMPOSITION PHARMACEUTIQUE** :

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

Produit de l'exemple 4 .....	50 mg
Excipient pour un comprimé terminé à .....	200 mg

(détail de l'excipient : lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).



RESULTATS PHARMACOLOGIQUES

Détermination de l'effet inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'endothéline (ECE)

- 5 On utilise un test, dans lequel le produit (2,3-<sup>3</sup>H)propionyl-b-ET-1(19-35) préparé comme indiqué ci-dessous en a) est clivé par l'ECE en le produit (2,3-<sup>3</sup>H)propionyl-b-ET-1(19-21) en présence du produit P dont on veut déterminer l'activité inhibitrice de l'ECE comme indiqué ci-dessous en
- 10 b) : l'activité inhibitrice de l'ECE du produit P sera donc d'autant plus grande que la quantité de produit de formule (II) formé, déterminée par comptage de la radioactivité, sera plus faible. On procède comme suit :

- 15 a) - Préparation du peptide tritié (2,3-<sup>3</sup>H)propionyl-b-ET-1(19-35)

Le N-succinimidyl-(2,3-<sup>3</sup>H)-propionate (Amersham code TRK.556) est en solution dans 5 ml de toluène à 1 mCi/ml, 99 mCi/mmol ==> 5 mCi et 50 nmoles.

- 20 On évapore le toluène jusqu'à obtenir une solution de 10 µl puis ajoute 25 µl d'une solution de DMSO contenant 0,2 mg de b-ET-1(19-35), la b-ET-1(19-35) (MW=2014,2) ayant été préalablement séchée sur potasse une nuit. On continue à évaporer durant 10 mn puis agite la solution sous courant
- 25 d'azote pendant 15 mn afin d'éliminer le toluène résiduel.

On agite alors doucement durant 4 jours.

- Pour purifier, on ajoute 225 µl de tampon phosphate pH 6,5 et 50 µl d'acétonitrile puis agite 10 mn et la solution radioactive obtenue est séparée en 2 injections de 150 µl sur
- 30 une colonne de Nucléosil C<sub>18</sub> (150 x 4,6 mm).

L'élution est effectuée avec un débit de 0,8 ml/mn par un gradient de 0 à 20 % d'acétonitrile en 20 mn puis 20 à 35 % en 50 mn.

Analyses :

- 35 L'analyse des fractions est effectuée par comptage du tritium au compteur à scintillation liquide (1 µl dans 5 ml de scintillant HiSafe3) durant 60 secondes.

Les fractions radioactives sont réunies et fractionnées

en échantillons de 200  $\mu$ l dans des tubes eppendorf siliconnés que l'on peut conserver à -80°C ou -20°C.

Caractéristiques du produit obtenu :

dpm = 1 067 274 560 correspondant à 0,5 mCi.

5 Rendement radioactif : 10 %.

Activité spécifique :  $(99 \times 10)/30,5 = 32,5$  Ci/mmol.

**b) - Détermination de l'activité inhibitrice de l'enzyme de conversion de l'endothéline (ECE)**

10  $\mu$ l d'ECE soit 1 à 2  $\mu$ g d'ECE purifié sont pré-incubés pendant 30 minutes à 37°C, dans 400  $\mu$ l d'un tampon de Tris maléate 50 mM pH = 6,5, 20  $\mu$ l de chlorure de sodium 5M et 5  $\mu$ l de produit P dont on veut tester l'activité inhibitrice, en solution à différentes concentrations (comprises entre 1  $\mu$ M à 100 mM) (soit des concentrations finales en produit P de 15 10 nM à 1 mM).

La réaction est initiée par addition de 10  $\mu$ l de (2,3-<sup>3</sup>H)propionyl-b-ET-1(19-35) préparé comme indiqué ci-dessus en a), à la concentration finale de  $1,8 \cdot 10^{-12}$ M.

Après une heure d'incubation à 37°C, la réaction est 20 arrêtée par addition de 600  $\mu$ l d'acétate d'éthyle et le (2,3-<sup>3</sup>H)propionyl-b-ET-1(19-21) est extrait par agitation mécanique pendant 2 minutes.

On prélève 300  $\mu$ l de la phase organique et ajoute 5 ml de liquide scintillant et compte la radioactivité pendant 25 1 minute au compteur à scintillation liquide.

Chaque mesure est réalisée en triplicate excepté pour le témoin d'ECE (témoin enzyme, sans produit dont on veut tester l'activité inhibitrice de l'ECE), pour lequel la mesure est réalisée en sextuplet.

30 Le pourcentage d'inhibition est calculé en faisant le rapport : produit testé - blanc  
témoin enzyme - blanc

Le blanc est effectué à partir de la solution obtenue 35 sans enzyme.

Le test a été validé par son application à des inhibiteurs connus soit P1 qui est le phosphoramidon et P2 qui est le N-(phényléthylphosphonyl)-Leu-Trp (TAKEDA).

Le tableau ci-après donne les résultats obtenus en utilisant comme produits P des produits en exemples dans la présente invention, dont on veut tester les activités inhibitrices de l'ECE.

- 5 A partir des cpm obtenus et par tracé du graphique du pourcentage d'inhibition par rapport à la concentration en inhibiteur (nM), on calcule la  $CI_{50}$  qui correspond donc à la concentration provoquant une inhibition de 50 % de l'ECE.

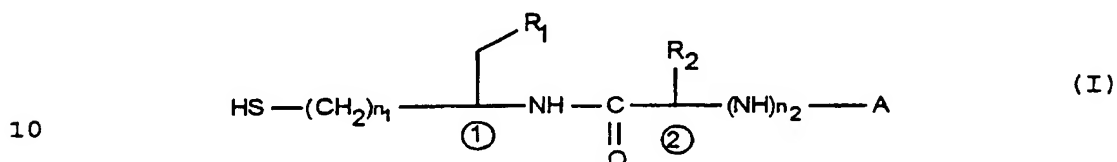
10 Les résultats chiffrés obtenus sont indiqués dans le tableau ci-dessous :

RESULTATS :

	Produits des exemples	$CI_{50}$ (nM)
15	4	30
	6	220
	10	150

REVENDICATIONS

1) Utilisation, pour la préparation de médicaments destinés au traitement de pathologies requérant une inhibition de l'enzyme de conversion de l'endothéline, de produits de formule (I) :



dans laquelle :

$\text{R}_1$  représente un radical phényle ou biphényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle éventuellement protégé, alcoxy linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone, cyano, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, benzyloxy et le radical dioxol,

$n_1$  et  $n_2$ , identiques ou différents, représentent l'entier 0 ou 1,

$\text{R}_2$  représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle substitué par un radical phényle, phénylthio ou indolye et éventuellement par un deuxième radical phényle, ces radicaux phényle, phénylthio et indolye étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle éventuellement protégé, alcoxy linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone, cyano, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, benzyloxy, thiényl, naphtyle et phényle, ces trois derniers radicaux étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle éventuellement protégé, alcoxy linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone, cyano et carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié,

A représente le radical carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, le radical tétrazolye libre ou salifié, ou un radical alkyle, renfermant au plus 10 atomes de carbone et

substitué par un radical choisi parmi les radicaux carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, les radicaux hydroxyle éventuellement protégé, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, phénoxy, phényle, naphthyle, thiényl, indolyle et  
5 pyridyle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle éventuellement protégé, alcoxy linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone, cyano et carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié,  
10 ① et ② indiquant les centres, le cas échéant, asymétriques

des produits de formule (I),  
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux  
15 et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

2) Utilisation telle que définie à la revendication 1, dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ , et  $n_2$  ont les significations indiquées à la revendication 1,

20  $n_1$  représente l'entier 1,

et A représente le radical carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié ou un radical alkyle, renfermant au plus 10 atomes de carbone et substitué par un radical choisi parmi les radicaux carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié,  
25 les radicaux hydroxyle éventuellement protégé, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, et phénoxy, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux  
30 et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

3) Utilisation telle que définie à la revendication 1 ou 2, dans laquelle

$R_1$  représente un radical phényle ou biphényle, éventuellement  
35 substitué par un atome d'halogène ou par un radical hydroxyle éventuellement sous forme de radical trifluorométhylsulfonyloxy,

n1 représente l'entier 1, n2 représente l'entier 0,  
 R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle  
 substitué par un radical phényle, lui-même éventuellement  
 substitué par un radical thiényle ou phényle lui-même éven-  
 5 tuellement substitué par un radical cyano,

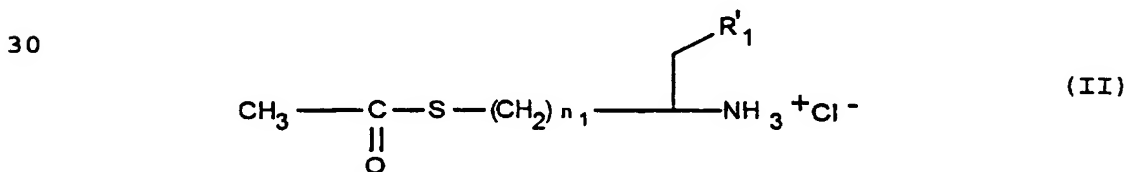
A représente le radical carboxy libre, salifié, estérifié ou  
 amidifié ou un radical alkyle, renfermant au plus 10 atomes  
 de carbone substitué par un radical phénoxy,  
 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes  
 10 isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possi-  
 bles, ainsi que les sels d'addition avec les bases minérales  
 et organiques desdits produits de formule (I).

4) Utilisation telle que définie à la revendication 1, des  
 produits dont les noms suivent :

- 15 - [S-(R\*,S\*)] N-[1-(mercaptométhyl)-2-phényléthyl]-alpha-  
 [[(phénylméthoxy) carbonyl] amino]-1H-indole-3-propanamide,  
 - Acide 2'-cyano-alpha-[[[1-(mercaptométhyl)-2-phényléthyl]  
 amino] carbonyl] (1,1'-biphényl)-4-propanoïque,  
 - (R)N-(1-mercaptométhyl)-2-phényléthyl)-11-phénoxy-undécana-  
 20 mide,

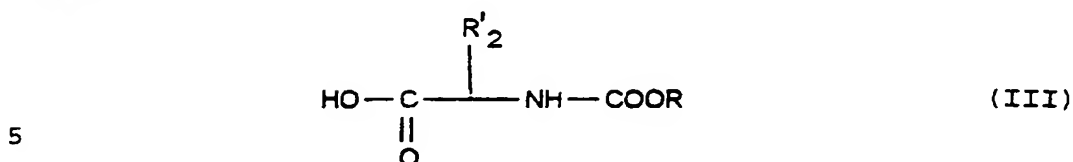
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes  
 isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possi-  
 bles, ainsi que les sels d'addition avec les bases minérales  
 et organiques desdits produits de formule (I).

- 25 5) Procédé de préparation des produits de formule (I) pour  
 l'utilisation telle que définie à la revendication 1,  
 caractérisé en ce que l'on soumet un produit de formule (II):

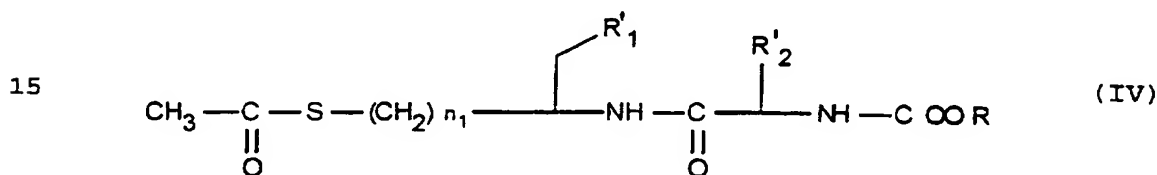


- 35 dans laquelle n1 a la signification indiquée à la revendica-  
 tion 1 et R'<sub>1</sub> a la signification indiquée à la revendication  
 1 pour R<sub>1</sub> dans laquelle les éventuelles fonctions réactives  
 sont éventuellement protégées,

soit à l'action d'un composé de formule (III) :

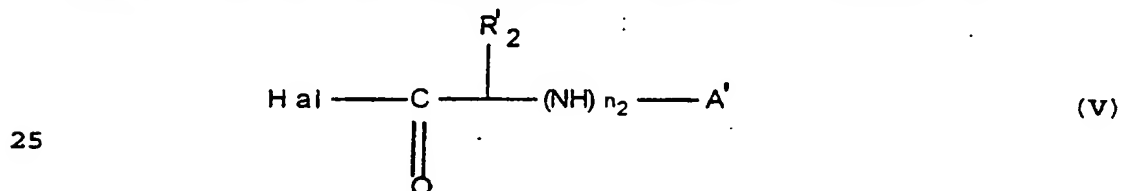


dans laquelle R'<sub>2</sub> a la signification indiquée à la revendication 1 pour R<sub>2</sub> dans laquelle les éventuelles fonctions réac-  
 10 tives sont éventuellement protégées, et R représente un radical alkyle ou arylalkyle, pour obtenir le produit de formule (IV) :

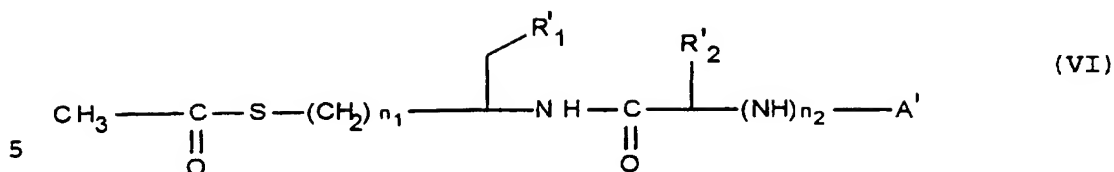


dans laquelle n<sub>1</sub>, R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub> et R ont les significations indiquées ci-dessus,

soit à l'action d'un halogénure d'acide de formule (V) :



dans laquelle n<sub>2</sub> a la signification indiquée à la revendication 1, Hal représente un atome d'halogène, R'<sub>2</sub> a la signification indiquée ci-dessus, et A' a la signification indiquée à la revendication 1 pour A dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées, telle  
 30 que notamment A' ne représente pas un radical carboxy libre, pour obtenir un produit de formule (VI) :



dans laquelle  $n_1$ ,  $n_2$ ,  $R'_1$ ,  $R'_2$  et  $A'$  ont les significations indiquées ci-dessus,

10 produits de formules (IV) et (VI) que, pour obtenir des produits de formule (I) ou pour transformer des produits de formule (I) en d'autres produits de formule (I), l'on peut traiter, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

15 - une réaction de saponification de fonction ester en fonction acide.

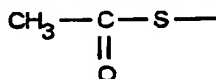
- une réaction de transformation de fonction cyano en fonction acide ou tétrazole,

- une réaction de transformation de fonction alcoxy en

20 fonction hydroxyle,

- une réaction d'estérification, salification ou amidification de fonction acide,

- une réaction de libération de la fonction thiol à partir du radical  $\text{CH}_2-\text{C}-\text{S}-$



25 - une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,

- une réaction de salification par un acide ou une base minérale ou organique pour obtenir le sel correspondant, lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous

30 toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

6) Les produits suivants :

- [S-R\*,S\*]] N-[1-(mercaptométhyl)-2-phényléthyl]-alpha-  
[[ (phénylméthoxy) carbonyl] amino]-1H-indole-3-propanamide,

35 - Acide 2'-cyano-alpha-[[[1-(mercaptométhyl)-2-phényléthyl] amino] carbonyl](1,1'-biphényl)-4-propanoïque,



- (R)N-(1-mercaptométhyl)-2-phényléthyl)-11-phénoxy-undécana-  
mide,

lesdits produits étant sous toutes les formes isomères racé-  
miques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi  
5 que les sels d'addition avec les bases minérales et organi-  
ques pharmaceutiquement acceptables, desdits produits de  
formule(I).

7) Les compositions pharmaceutiques contenant, à titre de  
principe actif, l'un au moins des produits tels que définis à  
10 la revendication 6.

8) Utilisation des produits de formules (IV) et (VI) telles  
que définies à la revendication 5, pour la préparation d'un  
agent inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'endothéline.

9) Utilisation des produits de formule (I) telle que définie  
15 aux revendications 1 à 4 et 8, pour la préparation de compo-  
sitions pharmaceutiques destinées au traitement, par inhibi-  
tion de l'enzyme de conversion de l'endothéline, d'affections  
telles que l'hypertension induite par l'endothéline, les  
spasmes vasculaires, les suites d'une hémorragie cérébrale,  
20 les insuffisances rénales, l'infarctus du myocarde,  
l'insuffisance cardiaque ainsi que la prévention des resténo-  
ses post-angioplastie et des fibroses cardiaques et  
vasculaires.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. l. Application No  
PCT/FR 97/00369

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C07D209/20 C07C323/29 A61K31/405 A61K31/165

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 C07D C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	J. PHARMACOL. EXP. THER., vol. 265, no. 3, 1993, pages 1339-1347, XP000604484 I. PHAM ET AL.: "Effects of converting enzyme inhibitor and neutral endopeptidase inhibitor on blood pressure and renal function in experimental hypertension" * retrothiorphan *	9
X	EP 0 161 769 A (SQUIBB & SONS INC) 21 November 1985 see claim 1; examples	9
X	DE 38 19 539 A (SQUIBB & SONS INC) 22 December 1988 see claim 1; examples	9
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 May 1997

Date of mailing of the international search report

27.05.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

De Jong, B

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Appl. No.  
PCT/FR 97/00369

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 29, no. 5, 1986, WASHINGTON US, pages 751-757, XP002016433 M.C. FOURNIA-ZULUSKI ET AL.: "1H-NMR configurational correlation for retro-inverso dipeptides" * composés 6,7 * see page 752	9
X	--- CHEMICAL ABSTRACTS REGISTRY HANDBOOK - NUMBER SECTION., 1992, COLUMBUS US, XP002016434 * RN=142515-60-4 * & CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 117, no. 7, 17 August 1992 Columbus, Ohio, US; abstract no. 70336, HIGASHIURA ET AL.: "Preparation of phenylalanylamides as rooting stimulators" page 855;	8
A	--- CHEMICAL ABSTRACTS REGISTRY HANDBOOK - NUMBER SECTION., 1987, COLUMBUS US, XP002016435 * RN=109758-69-2 * & CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 107, no. 11, 14 September 1987 Columbus, Ohio, US; abstract no. 89295y, J.R. LULY ET AL.: "Modified peptides which display potent and specific inhibition of human renin" page 21;	1
A	--- EP 0 460 679 A (BANYU PHARMA CO LTD) 11 December 1991 see the whole document	1-9
A	--- EP 0 636 621 A (ZAMBON SPA) 1 February 1995 see the whole document	1-9
P,X	--- BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 6, no. 6, 13 March 1996, pages 619-624, XP000604549 P.J. KUKKOLA: "Optimization of retro-thorphan for inhibiting of endothelin converting enzyme" see the whole document -----	1-9

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No  
PCT/FR 97/00369

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0161769 A	21-11-85	AU 569152 B	21-01-88
		AU 4053785 A	10-10-85
		CA 1298307 A	31-03-92
		DE 3560829 A	03-12-87
		IE 58019 B	16-06-93
		JP 1814930 C	18-01-94
		JP 5023259 B	02-04-93
		JP 60226857 A	12-11-85
DE 3819539 A	22-12-88	CA 1337400 A	24-10-95
		FR 2616070 A	09-12-88
		GB 2207351 A,B	01-02-89
		US 5496805 A	05-03-96
EP 0460679 A	11-12-91	AU 632695 B	07-01-93
		AU 7818291 A	12-12-91
		CA 2043741 A	08-12-91
		JP 5178891 A	20-07-93
		US 5470833 A	28-11-95
		US 5444152 A	22-08-95
		US 5496928 A	05-03-96
		US 5614498 A	25-03-97
EP 0636621 A	01-02-95	IT M1931723 A	30-01-95
		AT 150019 T	15-03-97
		DE 69402004 D	17-04-97
		US 5506259 A	09-04-96

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dén. de l'Internationale No

PCT/FR 97/00369

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 C07D209/20 C07C323/29 A61K31/405 A61K31/165

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D C07C

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	J. PHARMACOL. EXP. THER., vol. 265, no. 3, 1993, pages 1339-1347, XP000604484 I. PHAM ET AL.: "Effects of converting enzyme inhibitor and neutral endopeptidase inhibitor on blood pressure and renal function in experimental hypertension" * retrothiorphan *	9
X	EP 0 161 769 A (SQUIBB & SONS INC) 21 Novembre 1985 voir revendication 1; exemples	9
X	DE 38 19 539 A (SQUIBB & SONS INC) 22 Décembre 1988 voir revendication 1; exemples	9

-/-

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

20 Mai 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

27.05.97

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Europeen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

De Jong, B

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dev. de Internationale No  
PCT/FR 97/00369

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 29, no. 5, 1986, WASHINGTON US, pages 751-757, XP002016433 M.C. FOURNIA-ZULUSKI ET AL.: "1H-NMR configurational correlation for retro-inverso dipeptides" * composés 6,7 * voir page 752	9
X	--- CHEMICAL ABSTRACTS REGISTRY HANDBOOK - NUMBER SECTION., 1992, COLUMBUS US, XP002016434 * RN=142515-60-4 * & CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 117, no. 7, 17 Août 1992 Columbus, Ohio, US; abstract no. 70336, HIGASHIURA ET AL.: "Preparation of phenylalanylamides as rooting stimulators" page 855;	8
A	--- CHEMICAL ABSTRACTS REGISTRY HANDBOOK - NUMBER SECTION., 1987, COLUMBUS US, XP002016435 * RN=109758-69-2 * & CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 107, no. 11, 14 Septembre 1987 Columbus, Ohio, US; abstract no. 89295y, J.R. LULY ET AL.: "Modified peptides which display potent and specific inhibition of human renin" page 21;	1
A	--- EP 0 460 679 A (BANYU PHARMA CO LTD) 11 Décembre 1991 voir le document en entier	1-9
A	--- EP 0 636 621 A (ZAMBON SPA) 1 Février 1995 voir le document en entier	1-9
P,X	--- BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 6, no. 6, 13 Mars 1996, pages 619-624, XP000604549 P.J. KUKKOLA: "Optimization of retro-thorphan for inhibiting of endothelin converting enzyme" voir le document en entier -----	1-9

1

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Des. de Internationale No

PCT/FR 97/00369

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0161769 A	21-11-85	AU 569152 B	21-01-88
		AU 4053785 A	10-10-85
		CA 1298307 A	31-03-92
		DE 3560829 A	03-12-87
		IE 58019 B	16-06-93
		JP 1814930 C	18-01-94
		JP 5023259 B	02-04-93
		JP 60226857 A	12-11-85
DE 3819539 A	22-12-88	CA 1337400 A	24-10-95
		FR 2616070 A	09-12-88
		GB 2207351 A,B	01-02-89
		US 5496805 A	05-03-96
EP 0460679 A	11-12-91	AU 632695 B	07-01-93
		AU 7818291 A	12-12-91
		CA 2043741 A	08-12-91
		JP 5178891 A	20-07-93
		US 5470833 A	28-11-95
		US 5444152 A	22-08-95
		US 5496928 A	05-03-96
		US 5614498 A	25-03-97
EP 0636621 A	01-02-95	IT MI931723 A	30-01-95
		AT 150019 T	15-03-97
		DE 69402004 D	17-04-97
		US 5506259 A	09-04-96

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**